

## ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

**Ключові слова:** протівірусна активність, похідні 1,2,4-тріазолу

Прогресивний розвиток сучасної медицини та фармації потребує впровадження в практику нових малотоксичних та високоактивних у фармакологічному відношенні лікарських препаратів [1–4, 6]. Значне поширення вірусних захворювань, таких як ВІЛ, гепатит, ГРВІ, грип, велика частина яких схильна до швидкої мутації, зумовлює актуальність питання щодо цілеспрямованого пошуку нових безпечних протівірусних субстанцій широкого спектра дії та створення на їх основі ефективного арсеналу ліків для боротьби з вірусною агресією [2, 4, 11, 12].

**Метою** наших досліджень було узагальнення відомого та доступного літературного матеріалу щодо вивчення протівірусної активності відомих лікарських засобів та нових субстанцій на основі ядра 1,2,4-тріазолу.

### Результати дослідження та їх обговорення

На вірусні захворювання припадає більша частина інфекційної патології людей [10]. Проте кількість засобів етіотропного лікування при захворюваннях, викликаних вірусами, дуже обмежена, порівняно з арсеналом препаратів для лікування при інших інфекційних захворюваннях. Це зумовлено труднощами у створенні протівірусних засобів. Основним є те, що репродукція вірусів тісно пов'язана з процесами синтезу в клітинах, а також те, що реплікація окремих груп вірусів має свої особливості. Вивчення біології вірусів дало змогу з'ясувати етапи їх розвитку, на які можуть діяти протівірусні засоби:

- а) адсорбція вірусів на клітинах;
- б) проникнення вірусів або їхніх нуклеопротейдів у клітину;
- в) вивільнення вірусного генома (депротеїнізація);
- г) синтез «ранніх» вірусних білків;
- д) синтез вірусних ферментів, нуклеїнових кислот і структурних білків;
- є) складання і дозрівання віріону.

### За механізмом дії розрізняють препарати, які пригнічують:

- 1) адсорбцію вірусу на клітині та (або) проникнення його всередину клітини (імуноглобулін);
- 2) вивільнення вірусного генома (мідантан, ремантадин);
- 3) синтез «ранніх» вірусних білків — ферментів (гуанідин);
- 4) синтез нуклеїнових кислот (зидовудин, ацикловір, ідоксуридин, рибавірин, відарабін та інші аналоги нуклеозидів; оксолін);
- 5) синтез «пізніх» вірусних білків (сак-вінавір);
- 6) «збирання» віріонів (метисазон);
- 7) препарати широкого спектра дії — інтерферони (лаферон, реаферон, інпарон-А, бетаферон та ін.).

### За призначенням при певних захворюваннях:

1. Препарати, які призначають хворим на грип (мідантан, ремантадин, інтерферон, оксолін та ін.).
2. Препарати, що застосовують при герпетичних інфекціях (ацикловір, ідоксуридин).
3. Препарати, які призначають хворим на СНІД (азидотимідин, дицезокситимідин та ін.).

Вивчення молекулярних механізмів реплікаційного циклу вірусів дало змогу виявити процеси синтезу, які є специфічними для вірусів, процес утворення, наприклад, вірусних ДНК- та РНК-залежних РНК-полімераз, РНК-залежної ДНК-полімерази (зворотна транскриптаза, ревертаза). Останніх двох ферментів у людини не виявлено. Крім того, встановлено, що спорідненість аналогічних ферментів вірусів та клітин до деяких сполук істотно відрізняється, що дає можливість вибірково блокувати вірусні ферменти.

Найбільше протівірусних речовин виявлено серед аналогів нуклеозидів. Деякі з них є високоефективними і мають досить широкий спектр дії. В інфікованих клітинах вони під впливом вірусних ферментів перетворюються на метаболіти, які блокують реплікацію вірусів. Інгібітори реплікації вірусів виявлено серед інших хімічних сполук. Механізм дії деяких

з них достатньо не з'ясовано. Протівірусні засоби можуть діяти також на віруси, розташовані позаклітинно (прямі вірулоциди). Поза клітинами віруси перебувають дуже обмежений час і на цій стадії вони дуже чутливі до хімічних сполук.

Для профілактики і лікування при вірусних інфекціях застосовують також інтерферон, утворення якого клітинами є природним механізмом захисту організму проти вірусів. Використовуються речовини, які здатні викликати синтез інтерферону в клітинах.

Отже, протівірусні засоби можна поділити на такі групи:

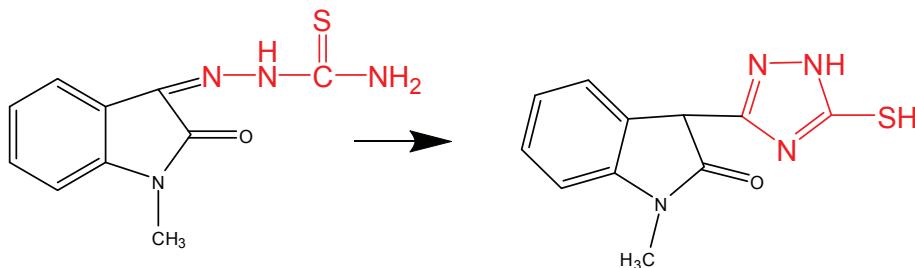
- а) аналоги нуклеозидів та сполуки іншої структури, які блокують реплікацію вірусів;
- б) прямі вірулоциди;
- в) інтерферон та його індуктори.

Серед аналогів нуклеозидів в клініці першим було застосовано ідоксуридин (5-йод-2"-дезоксуридин). Активним є його 5"-монофосфат. Вибірковість дії ідоксуридину низька, він порушує синтез клітинних ДНК і тому використовується лише місцево, головним чином при герпетичному кератиті (ефективніший при поверхневій формі). Подібну дію має утрифлуридин. Одним з найперспективніших серед аналогів нуклеозидів є ацикловір (9-гідрокси-етоксиметилгуанін).

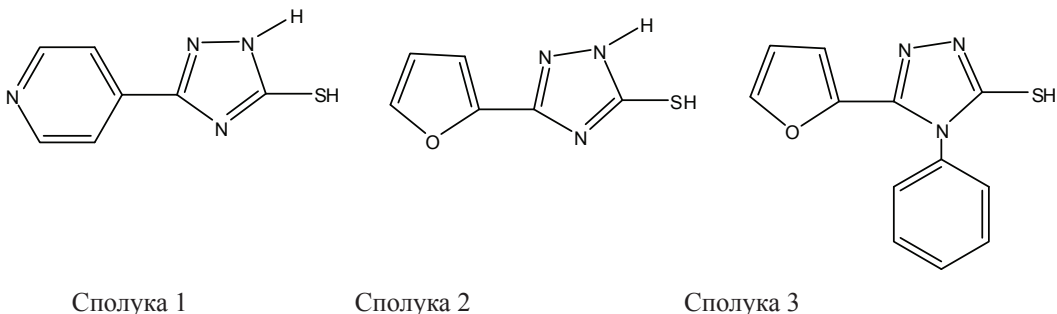
Група протівірусних ліків на основі ядра 1,2,4-тріазолу досить широка. Встановлено, що відомий лікарський препарат тіотріазолін, який є S-похідним 1,2,4-тріазолу, сприяє поліпшенню клінічної картини хворих на гепатит В та С [1]. Протівірусна активність цього препарату пов'язана в першу чергу з його імуномодельючими властивостями. Метисазон (кемовіран; марборан; вірузон його синоніми) виявляє протівірусну активність відносно вірусів віспяної групи [14]. З хімічної точки зору він являє собою тіосемикарбазон N-метилізатину. Встановлено, що сам метисазон антивірусної активності не має. В організмі ця сполука перетворюється на похідне 1,2,4-тріазолу, який і виявляє виражену протівірусну активність (схема 1). Метисазон як препарат має такі недоліки: фіолетове забарвлення, не розчинний у воді, токсичний.

Схема 1

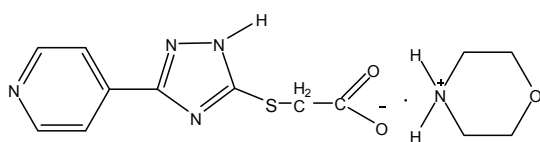
*Перетворення метисазону в організмі*



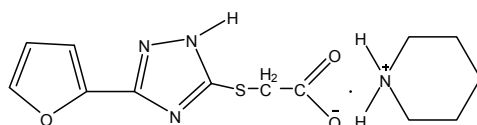
При конструюванні препаратів з протівірусною активністю нового покоління [7-10] необхідно було усунути ці недоліки. Проблему було розв'язано таким чином. За вихідні речовини були взяті похідні 1,2,4-тріазолу, які містять у своєму складі гетероциклічні замісники (сполука 1, сполука 2, сполука 3) з атомом нітрогену (піридин) та кисню (фуран), а також атом сульфуру:



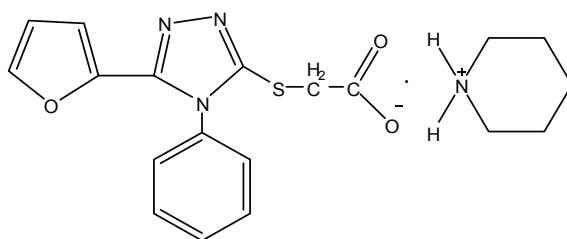
Однак ці речовини також важко розчинні у воді, але менш токсичні. Для остаточного розв'язання проблеми було створено сполуки катіонно-аніонної дії (сполука 4, сполука 5, сполука 6), які дуже легко розчинні у воді, практично не токсичні та в кілька разів активніші за метисазон:



Сполука 4



Сполука 5



Сполука 6

Встановлено [8, 9], що сполука 5 (піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат) найефективніше пригнічує репродукцію вірусу при застосуванні одночасно з інфікуванням клітинних моношарів вірусом, коли сполука наявна в середовищі культивування впродовж 72 год. При цьому інфекційна активність вірусу, в порівнянні з контролем, зменшувалась більше ніж на 6,5 lg ТЦД50/мл. Одночас сполука порівняння тіотріазолін при аналогічному режимі застосування пригнічувала репродукцію вірусу більше ніж на 3,5 lg ТЦД50/мл, (різниця між ними перевищує 2,5 lg), що свідчить про більшу противірусну дію сполуки 5 у порівнянні з тіотріазоліном при описаному режимі застосування. При внесенні піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату (сполука 5) у середовище культивування через 2 год після адсорбції вірусу на весь період його репродукції, найбільша противірусна активність спостерігалась через 120 год після інфікування, при цьому інфекційна активність зменшувалась більше ніж на 4,75 lg ТЦД50/мл, а сполука порівняння тіотріазолін пригнічувала вірус більше ніж на 2,0 lg ТЦД50/мл, (різниця між ними перевищує 2,5 lg), що свідчить про більшу противірусну дію піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату (сполука 5) в порівнянні з тіотріазоліном при описаному режимі застосування.

Результати проведених досліджень [7, 10] з використанням сполук 4 та 6 свідчать про зменшення інтенсивності прояву патологічних змін у інфікованих курячих зародків вакцинними штамами вірусів. Отже, субстанції сполук 4 та 6, починаючи з 0,01% концентрації, пригнічують прояв ознак, індукованих вірусами. Так, при одночасному введенні вірусу з піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатом (сполука 6) та морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату (сполука 4) у 0,01, 0,02 % концентрації, зменшується відсоток таких змін, як гіперемія, потовщення ХАО (хоріоналтантоїдна оболонка), крововиливи на голові зародка, відставання в рості та розвитку, глинистості печінки. Ембріони не анемічні. Але спостерігається поява уремічних солей та збільшення нирок у курячих зародках.

Таким чином, використання сполук 4 та 6 (морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату та піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату) відповідно виявило зниження біологічної активності досліджуваних вірусів, що позначилось на інтенсивності прояву патологоанатомічних ознак під впливом вірусів.

Широко відомий лікарський препарат рибавірин – це синтетичний аналог нуклеозиду, який *in vitro* активний відносно деяких РНК і ДНК вірусів. Механізм, за яким рибавірин у комбінації з  $\alpha$ -інтерфероном чинить дію проти HCV (вірус гепатиту С), невідомий. Монотерапія рибавірином не впливає на елімінацію вірусу гепатиту (HCV-РНК) або на поліпшення гістології печінки з 6 до 12 місяців лікування та протягом 6 наступних місяців спостереження. Клінічні вивчення показали, що рибавірин у комбінованій терапії з  $\alpha$ -інтерфероном ефективний у лікуванні хворих на хронічний гепатит С, включаючи хворих з цирозом печінки в стадії компенсації. Комбінацією рибавірину та кетаміну, мідазоламу або амандадину отримують препарати, які використовують для лікування сказу.

Рибавірин синтезують з природної D-рібози, блокуючи 2', 3' і 5' гідроксильні групи бензильними групами. Далі отримують похідне 1'-ОН. Атака на атом карбону здійснюється 1' похідним 1,2,4-тріазол-3-карбоксиметилловим естером, при цьому 1' атом нітрогену тріазолу приєднується до 1' карбону рибози у вигляді 1- $\beta$ -D-ізомерної форми. Останнє перетворюють в карбоксамід та отримують рибавірин.

Літературні дані [12] свідчать про вивчення реакції каталітичного адамантилювання кар-

бонілохідних 1,2,4-тріазолів, впливу на напрям реакції тіонної групи та проведення порівняння адамантилювання 1,2,4-тріазол-3-тіонів і тетразолтіонів. Встановлено, що галоген-, гідрокси- та меркаптопохідні амідів, які містять ядро адамантану, виявляють противірусну активність [12].

Для отримання нанокомпозитів срібла використовували хімічний спосіб відновлення нітрату срібла натрію боргідридом (або глюкозою) у водному розчині за наявності полі-1-вініл-1,2,4-тріазолу [5]. Залежно від співвідношення солі срібла, відновника і полімерного стабілізатора отримані нові водорозчинні нанокомпозитні матеріали з вмістом срібла 2,7, 5,0 та 7,8 %.

Встановлено [5], що синтезовані нанокомпозити з наночастинками срібла, які стабілізовані полі-1-вініл-1,2,4-тріазолом, виявляють антимікробний та противірусний ефект, який зростає із збільшенням вмісту срібла. Більш високу антимікробну та противірусну активність має нанокомпозит (7,8 % Ag). Крім того, водні розчини цього композиту активні щодо грам-негативних музейних і шпитальних штамів мікроорганізмів.

## Висновки

Проведено узагальнення доступного літературного матеріалу щодо вивчення противірусної активності препаратів та нових субстанцій на основі 1,2,4-тріазолу.

1. Дроговоз С.М., Бородин Т.В., Деримедведь Л.В., Журавель Е.В. // Провизор. – 1998. – № 18 (інтернет-версія).

2. Карпенко А.С., Шибинская М.О., Ляхов С.А., Жолобак Н.М., Олевинская З.М., Литвинова Л.А., Сивак Н.Я., Андронати С.А. // Хим.-фарм. журн. – 2006. – Т.40, №11. – С. 15–22.

3. Клен Е.Э., Багаутдинова Л.Ф., Набиева Г.И. Синтез илиденпроизводных 2-(3-бром-1,2,4-триазолил-5)уксусных кислот, содержащих титановый и титандиоксидный циклы / Медицинская наука - 2006: матер. 5-й юбил. Республиканской конф. молодых ученых РБ, посв. Году Благоустройства, Дню Медицинского работника. – Уфа, 2006. – С. 69–70.

4. Литвинова Л.А., Андронати С.А., Головенко Н.Я. // Журн. Акад. мед. наук Украины. – 1999. – Т.5, №1. – С. 53–66.

5. Мячина Г.Ф., Коржова С.А., Ермакова Т.Г., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. Нанокомпозиты серебра и поли-1-винил-1,2,4-триазола. // Докл. АН. – 2008. – Т. 420. № 3. – С. 344–345.

6. Набиева Г.И., Рассказова А.П., Багаутдинова Л.Ф. / Вопросы теоретической и практической медицины: матер. 71-й Республиканской итог. науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с междун. участием. – Уфа, 2006. – С. 450–451.

7. Пат. 36330 Україна, С07D 249/00 А61К 31/41. Похідні 1,2,4-тріазолу, що виявляють противірусну активність по відношенню до вірусів курячих ембріонів/ Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко О.І., Каплаушенко А.Г., Каплаушенко Т.М., Гоцуля Т.С., Пархоменко Л.І., Іздепський В.Й., Ільїна О.В., Аль Равашдех Мустафа, Погорлюк А.Ю. Заявл. 22.04.2008; Опубл. 27.10.2008, Бюл. №20.

8. Пат. 18863 Україна, С07D 249/08 А61К 31/41. Піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, який проявляє противірусну активність / Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко Т.О., Дзюблик І.В., Трохименко О.П. Заявл. 13.06.2006; Опубл. 15.11.2006, Бюл. №11.

9. Парченко В.В., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Панасенко Т.В. // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 79–85.

10. Парченко В.В., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Іздепський В.Й., Ільїна О.В., Погорлюк А.Ю. // Запорож. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 97–98.

11. Сивак М.Я., Андронати С.А., Ляхов С.А., Карпов О.В., Жолобак Н.М., Литвинова Л.О., Шай Д.Р. // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2007. – Т. 5, Вип 1 (17). – С. 4–20.

12. Сараев В.В., Амандурдыева А.Д., Голод Е.Л., Зарубаев В.В., Алфимов П.М., Гусева В.М., Калинина И.А. Особенности алкилирования 1,2,4-триазолов 1-адамантанолом Тез. докл. Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», 1–4 июня 2004. г. Самара. 2004. 42–43.

13. <http://www.readbookz.com/books/194.html>

14. <http://lekarstvennik.ru/spravochnik-lekarstv/metisazon>

Надійшла до редакції 12.04.2011.

## ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

**Ключевые слова:** противовирусная активность, производные 1,2,4-триазола

Проведено изучение и систематизирован доступный литературный материал, касающийся противовирусной активности препаратов и новых субстанций на основе 1,2,4-триазола.

*V.V.Parchenko*

## ANTIVIRAL ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLU

**Key words:** antiviral activity, 1,2,4-triazolu

## S U M M A R Y

The study and systematization of literary material available on the antiviral activity of new drugs and substances based on 1,2,4-triazolu.